·病例报告·

新型冠状病毒感染引起非典型溶血尿毒综合征 1 例

陈萱，张晓群，马红映，万里红，王珊珊

【摘要】 非典型溶血尿毒综合征（aHUS）是一种较少见且病情危重的血栓性微血管病。宁波大学附属第一医院 2023 年 1 月收治 1 例新型冠状病毒感染（COVID-19）后继发 aHUS 的病例，患者于 COVID-19 感染后出现急性肾损伤、重度贫血、轻度血小板减少及心、肺等多系统受累，外周血涂片可见破碎红细胞，肾活检病理提示血栓性微血管病改变。经血液透析、输血、糖皮质激素免疫抑制及综合支持治疗后，患者临床症状及相关实验室指标逐步改善，病情趋于稳定。提示 COVID-19 感染可能为 aHUS 的重要诱因之一，临床中对感染后出现溶血、血小板减少及肾功能损伤者应提高警惕，并尽早结合外周血涂片、溶血相关指标及肾组织学检查进行综合评估，以利于早期诊断和及时干预。

【关键词】 新型冠状病毒感染；非典型溶血尿毒综合征；血栓性微血管病；急性肾损伤

DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.04.024

【中图分类号】 R692.5　【文献标志码】 B　【文章编号】 1671-0800(2026)04-0440-04

新型冠状病毒感染（COVID-19）是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2（SARS-CoV-2）引起的累及多系统的传染性疾病。非典型溶血尿毒综合征（atypical HUS，aHUS）是一种血栓性微血管病（thrombotic microangiopathy，TMA），其主要发病机制为补体调节途径的异常活化，临床表现包括血管内溶血、血小板减少及急性肾损伤。近年研究发现，COVID-19 是诱发或加重 aHUS 的重要因素。本文报告 1 例 COVID-19 感染后继发 aHUS 的病例，并结合文献复习，探讨 COVID-19 相关 aHUS 的发病机制、诊断及治疗策略，旨在提高临床医生对本病的识别与处理能力，现报道如下。

1　病例

1.1　病史　患者，男，28 岁，因“发热伴咳嗽、乏力、恶心 18 d，加重 4 d”于 2023 年 1 月 17 日入住宁波大学附属第一医院。患者 18 d 前无明显诱因出现发热，最高体温 37.8 ℃，伴咳嗽、恶心、乏力，自测新型冠状病毒抗原阳性，查胸部 CT 提示两肺多发炎症（图 1A ～ C）。予左氧氟沙星片抗感染，止咳、化痰等对症治疗，患者自服“退热药”后体温降至正常，仍有恶心、乏力、咳嗽咳痰，期间因上述症状多次就诊，予止咳、化痰、护胃等对症治疗。4 d 前患者乏力、恶心加重，出现心悸、胸闷，夜间平卧时较明显，自觉尿量减少，于 2023 年 1 月 16 日至本院就诊，血常规：白细胞计数 12.1×10^9/L，红细胞计数 2.71×10^{12}/L，血红蛋白 60 g/L，血小板计数 114×10^9/L；生化：天门冬氨酸氨基转移酶 48 U/L，尿素 45.06 mmol/L，肌酐 1 375 μmol/L，尿酸 1 025 μmol/L，肌酸激酶 839 U/L，乳酸脱氢酶 1 600 U/L，钾 2.59 mmol/L，肌钙蛋白Ⅰ 1.53 ng/ml，门诊以“病毒性肺炎（重症）、新型冠状病毒感染、肾功能衰竭、肾性贫血、贫血、低钾血症、心肌炎、心功能不全、肝功能不全”收治入院。患者既往有高脂血症、脂肪肝病史，未治疗；1 个月前因“血尿”于外院就诊，当时尿常规提示尿糖 3+，尿蛋白 3+，潜血 3+，泌尿系 CT 未见异常，予抗感染及清热通淋治疗后好转。否认肾病，否认家族性遗传疾病史。

1.2　入院情况　查体：体温 36.6℃，脉搏 75 次/min，呼吸 20 次/min，血压 168/108 mmHg（1 mmHg≈0.133 kPa），意识清，急性面容，端坐体位，贫血貌，两肺呼吸音粗，未闻及明显啰音，心律齐，各瓣膜区未闻及病理性杂音，腹软，无压痛反跳痛，肝脾肋下未及，双肾区无叩击痛，双下肢无水肿。

辅助检查：血常规示白细胞计数 11.4×10^9/L，中性粒细胞百分比 87.4%，淋巴细胞百分比 7.3%，红细胞计数 2.8×10^{12}/L，血红蛋白 63 g/L，网织红细胞 7.1%，血小板计数 130×10^9/L，超敏 C 反应蛋白 29.3 mg/L，肌钙蛋白Ⅰ 1.97 ng/ml，B 型钠尿肽 1 647.2 ng/L；生化示总胆红素 16.9 μmol/L，直接胆红素 2.9 μmol/L，间接胆红素 16 μmol/L，尿素 46.28 mmol/L，肌酐 1 442 μmol/L，

作者单位：315211 宁波，宁波大学医学部（陈萱）；宁波大学附属第一医院（张晓群，马红映，王珊珊）；中国人民解放军 94969 部队（万里红）

通信作者：王珊珊，Email：787132948@qq.com

乳酸脱氢酶 1 634 U/L；凝血功能示凝血酶原国际比值 1.19，血浆凝血酶时间 13.1 s，D-二聚体 491 μg/L；尿常规示蛋白质 2+，隐血 2+；新型冠状病毒 RNA 检测阴性。胃镜示慢性非萎缩性胃炎伴糜烂。

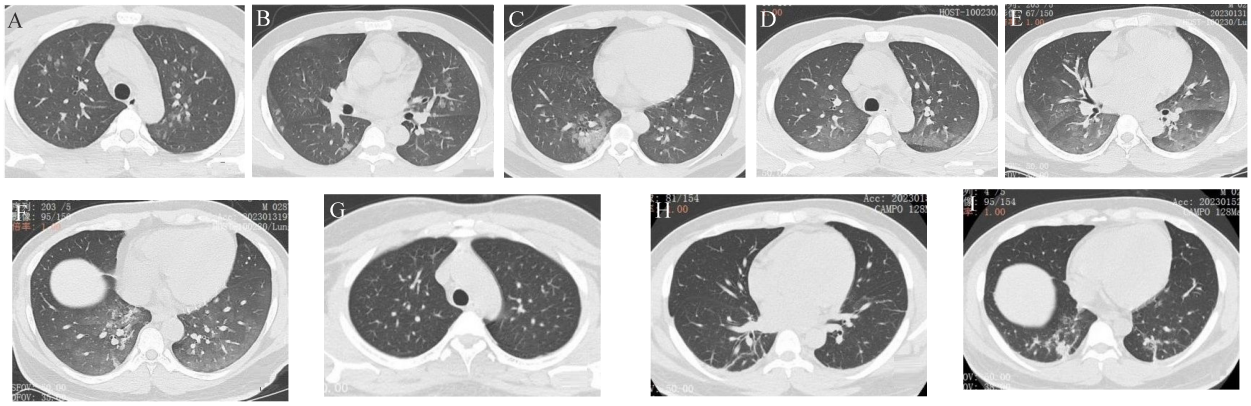
1.3　诊疗经过　入院后予急诊血液透析治疗，并予盐酸莫西沙星针抗感染，奈玛特韦片/利托那韦片抗病毒，输血纠正贫血，甲泼尼龙 40 mg/d 抗炎，辅以护肝、降尿酸、碱化尿液、降压、控制心室率及补液等对症治疗。1 月 18 日补体 C4 0.5 g/L，免疫球蛋白 G 5.15 g/L，免疫球蛋白 M 0.37 g/L，C-反应蛋白 20.6 mg/L；尿常规示蛋白质 2+，隐血 2+。1 月 19 日胸部 CT 示两肺符合病毒性肺炎表现（图 1D ～ F），请多学科会诊，阅片考虑肺泡出血改变，外周血涂片检查可见破碎红细胞（图 2A），修正诊断为“溶血尿毒综合征”。停奈玛特韦片/利托那韦片，调整甲泼尼龙 80 mg/d 免疫抑制，继续血液透析及综合治疗，建议血浆置换治疗，患者因经济原因拒绝。后续完善心脏超声提示全心增大，左室壁整体收缩活动普遍减弱伴轻度二尖瓣反流（左心室射血分数：42%），轻度肺动脉高压伴轻度三尖瓣反流，微量心包积液。直接抗人球白蛋白实验（Coombs）阴性，抗中性粒细胞抗体阴性，抗核抗体谱阴性，抗肾小球基底膜抗体阴性。1 月 26 日复测新型冠状病毒核酸阴性，1 月 28 日外周血涂片破碎红细胞明显减少（图 2B），完善肾穿刺，提示符合血栓性微血管病改变，见图 3。

患者住院期间甲泼尼龙剂量逐步递减：1 月 27 日减至 60 mg/d，1 月 31 日调整为 40 mg/d，2 月 9 日进一步减至 20 mg/d，2 月 12 日改口服甲泼尼龙片 8 mg/d 维持。经积极血液透析及免疫抑制治疗，患者临床症状及实验室指标均逐步改善，复查心脏超声左心室射血分数恢复至 66%，胸部 CT 示两肺病变较前明显吸收（图 1G ～ I）。贫血状态好转，血红蛋白回升至 86 g/L，血小板计数 170×10^9/L，网织红细胞比例降至 1.6%，血肌酐 808.1 μmol/L，尿素 52.59 mmol/L，总胆红素 4.9 μmol/L，直接胆红素 0.8 μmol/L，间接胆红素 4.1 μmol/L，乳酸脱氢酶 307 U/L，予出院。出院后每周 2 次维持血液透析，并口服甲泼尼龙片 8 mg/d 继续抗炎治疗。建议转上级医院行补体抑制剂治疗，患者后未就诊。2 月 28 日患者因进食“小番茄”出现腹痛腹泻 6 d 再次来本院就诊，考虑胃肠炎可能，查胸腹部 CT 提示两肺炎症较前缩小，右肾周渗出性病变较前新增，复查血肌酐 631.6 μmol/L，予收治入院，入院后继续维持每周 2 次血液透析，同时予抗感染、降尿酸、护胃、止泻、降压、抗炎及补液等综合治疗，定期复查血常规及生化。3 月 14 日复查生化示肌酐 462 μmol/L，血红蛋白 90 g/L，间接胆红素 2.4 μmol/L，予出院。经随访，患者目前病情稳定，血肌酐水平维持约 200 μmol/L。

本研究获得宁波大学附属第一医院医学伦理委员会批准（宁波大学附属第一医院伦审 2025 研第 223RS 号），豁免/免除知情同意。

2　讨论

COVID-19 是一种累及多系统的疾病，除主要累及肺部外，还可引发多种肺外并发症，如急性肾损伤（AKI）、血栓性并发症、心功能不全、心律失常、急性冠脉综合征、胃肠道症状、肝细胞损伤、高血糖与酮症及神经系统疾病等[1]。溶血性尿毒综合征（HUS）

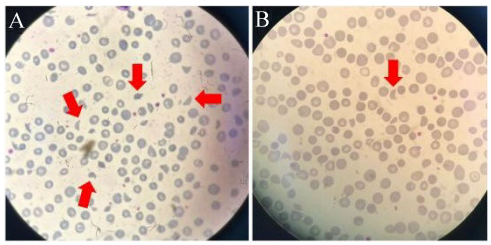


注：A ～ C 为 2022 年 12 月 31 日胸部 CT，可见两肺多发炎症；D ～ F 为 2023 年 1 月 19 日胸部 CT，两肺符合病毒性肺炎表现；G ～ I 为 2023 年 1 月 26 日胸部 CT，两肺弥漫性病变较前明显吸收

图 1　胸部 CT 检查结果

通常可分为两类：由产志贺毒素大肠杆菌感染引起的典型 HUS 和 aHUS[2]。与 COVID-19 相关的 aHUS 的病理生理很可能是多因素的。SARS-CoV-2 可能直接损害内皮细胞，导致炎症和损伤。在已有内皮损伤的患者中，补体激活以及与 COVID-19 相关的细胞因子风暴可能促成微血管病变，进一步加重内皮损伤和血栓[3-5]。

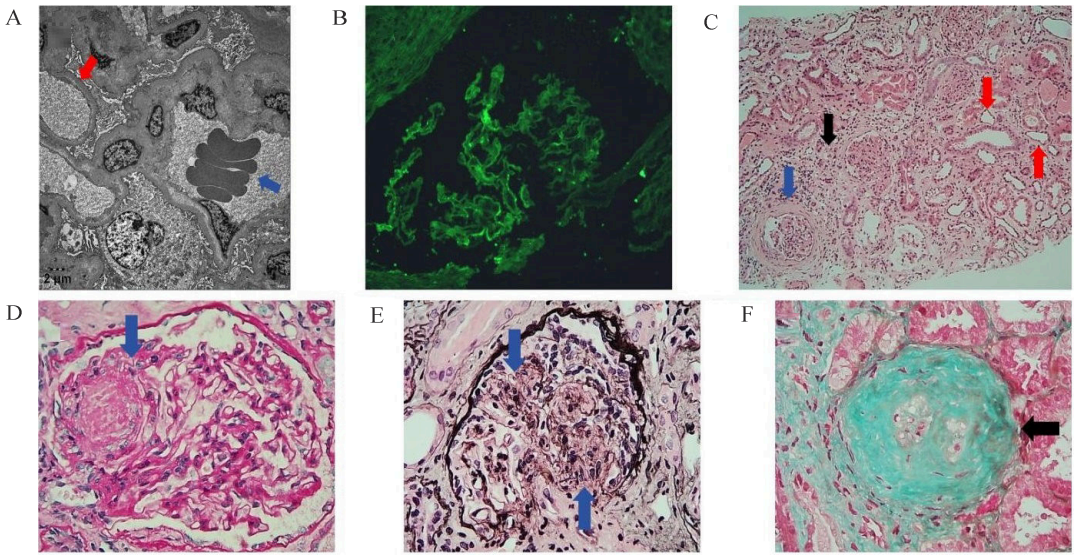
aHUS 起病时多数患者呈现典型的 HUS 三联征，即微血管性溶血性贫血、血小板减少和 AKI。微血管病性溶血性贫血通常较为突出，以低血红蛋白水平（＜ 10 g/dl）和高血清乳酸脱氢酶水平（＞ 460 U/L）为主，常伴有高胆红素血症、网织红细胞计数升高等，外周血涂片可见分裂细胞增多，常出现有核红细胞、及红细胞碎片增加，Coombs 试验一般为阴性[6]。血小板减少（＜ 150×10^9 个/L）通常不显著，15%～ 20%的患者可无血小板减少表现 [7]。AKI 表现为血清肌酐水平升高 1.5 倍以上，伴肾小球滤过率下降，并可出现血尿和蛋白尿等尿检异常[6]。aHUS 可通过肾组织学检查进一步诊断，并可根据肾脏微血管病变程度判断预后[8]。值得注意的是，严重的维生素 B_{12} 缺乏亦可导致类似 TMA 的表现，称为假性血栓性微血管病，其典型特征包括血清维生素 B_{12} 水平显著降低、网织红细胞低下及神经系统症状，并常伴有巨幼细胞性贫血的形态学改变，这些特征有助于与 aHUS 进行鉴别[9-10]。本例患者在 COVID-19 感染后出现多系统损害，主要表现为急性肾功能不全，并伴有严重心功能不全、呼吸衰竭、肝功能异常及重度贫血等多脏器损害。急性期胸部 CT 提示肺泡出血，实验室检查见肌酐升高至 1 442 μmol/L，网织红细胞计数升高，外周血涂片可见破碎红细胞，但未见多分叶中性粒细胞及大红细胞等巨幼细胞性造血形态学特征。尽管未行血清维生素 B_{12} 相关检测，结合临床表现与辅助检查结果，临床上可初步排除维生素 B_{12} 缺乏所致的继发性 TMA，进而支持 aHUS 的诊断。后续完善肾穿刺，病理结果提示血栓性微血管病改变，进一步印证了 aHUS 的诊断。



注：A 为 2023 年 1 月 19 日外周血涂片镜检结果，可见大量破碎红细胞（红色箭头）；B 为 2023 年 1 月 28 日外周血涂片镜检结果，破碎红细胞（红色箭头）较前明显减少

图 2　外周血涂片镜检结果（×1 000）

血浆疗法是 aHUS 的一线治疗方案，包括血浆输注与血浆置换[4,8,11]。如经血浆疗法治疗数日后溶血表现、血小板减少仍未改善，则建议尽早开始依库



注：A 为超微结构电镜结果，提示足突大部分融合（红色箭头），个别毛细血管管腔内见红细胞聚集（蓝色箭头）；B 为免疫荧光结果，未见确切免疫复合物沉积；C ～ F 为超微结构光镜结果，C（HE 染色，×100）可见个别肾小球节段性硬化（蓝色箭头），肾间质水肿（黑色箭头），少数肾小管上皮细胞脱落（红色箭头）；D（PAS 染色，×400）、E（PASM 染色，×400）可见肾小球节段性硬化（蓝色箭头）；F（Masson 染色，×400）可见肾间质水肿，灶状炎症细胞浸润伴纤维化（黑色箭头）

图 3　肾活检病理结果

珠单抗（Eculizumab）治疗[6]。依库珠单抗是一种重组人源型抗 C5 单克隆抗体，通过特异性、高亲和力结合补体蛋白 C5，阻止末端补体复合物 C5b-9 的形成。有研究显示，早期启用依库珠单抗治疗有助于促进肾功能恢复，且相比血浆疗法能更好地控制 aHUS[12]。另外，皮质类固醇是获得性 aHUS 患者快速实现免疫抑制的常用药物，其作用机制包括抑制抗因子 H 抗体、减轻内皮炎症和损伤，以及抑制补体系统过度活化。对于难治型 HUS 患者，为进一步增强免疫抑效果制，部分专家建议可联合应用利妥昔单抗[13]，然而感染和相关并发症的风险显著增加，因此在应用时需严格评估其潜在风险与临床获益。由于 aHUS 患者肾移植术后复发风险较高，且易导致移植物功能丧失，目前不推荐对 aHUS 患者进行肾移植治疗[14]。本例治疗上予以血液透析清除毒素、减轻容量负荷，输血纠正贫血，甲泼尼龙免疫抑制，辅以护肝、降尿酸、纠正电解质紊乱等综合治疗。由于当时条件所限，未能进行补体及基因相关检测，且在 COVID-19 流行以及春节期间，依库珠单抗等补体抑制剂采购困难，无法实现针对补体通路的靶向治疗。尽管血浆置换是 aHUS 的一线治疗方案，但经与患者沟通，综合考虑其经济承受能力及当地医疗资源可及性后，最终未实施血浆置换，而是继续以血液透析联合糖皮质激素为主的综合治疗。在此限制条件下，患者经过积极对症综合治疗，病情趋于好转，并在规律血液透析下保持稳定。

本例提示 COVID-19 感染可能作为 aHUS 的重要诱因。结合本例及文献回顾进行总结，COVID-19 相关 aHUS 可能呈现以下临床特点：（1）诱因明确。TMA 症状紧随或于 COVID-19 感染急性期/恢复期出现。（2）肾损伤突出且严重。常表现为快速进展的急性肾衰竭，需肾脏替代治疗，如本例肌酐显著升高。（3）多系统受累常见。除肾脏外，常合并心、肺、肝、神经等多器官功能障碍，本例即同时存在心功能不全、呼吸衰竭、肝功能不全及严重贫血，提示病变的广泛性。（4）诊断挑战。在 COVID-19 本身可引起炎症、凝血障碍及多器官功能异常的背景下，aHUS 的 TMA 表现易被忽视或归因于感染本身，需尽早完成相关实验室检查及肾活检组织学评估，以明确诊断。

回顾本病例诊疗过程，患者起病急骤、病情危重，累及心血管、呼吸、泌尿、消化等多系统，属于临床罕见病例，诊疗过程具有一定挑战性。在医疗资源受限情况下，积极采取包括血液透析、免疫抑制及多器官功能支持为主的综合治疗成功控制了病情进展，提示即使在无法实施一线方案时，规范的综合干预仍具有重要临床价值，为类似情境下的临床决策提供了有益参考。当前 COVID-19 已进入散发和小规模流行阶段，但其引发的 aHUS 等严重并发症仍具潜在风险，临床中仍需保持警惕。在今后的实践中，若遇到类似情况，应在充分告知患者及家属一线治疗方案的潜在获益基础上，尽力创造条件推动血浆置换或补体抑制等规范治疗，以期进一步提升预后质量。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] Gupta A, Madhavan M V, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19[J]. Nat Med, 2020, 26(7): 1017-1032.
[2] Jokiranta T S. HUS and atypical HUS[J]. Blood, 2017, 129(21): 2847-2856.
[3] Malgaj Vrecko M, Ales-Rigler A, Borstnar S, et al. Coronavirus disease 2019-associated thrombotic microangiopathy: A single-center experience[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(22): 12475.
[4] Yoshida Y, Kato H, Ikeda Y, et al. Pathogenesis of atypical hemolytic uremic syndrome[J]. J Atheroscler Thromb, 2019, 26(2): 99-110.
[5] George J N, Nester C M. Syndromes of thrombotic microangiopathy[J]. N Engl J Med, 2014, 371(7): 654-666.
[6] Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome[J]. Semin Immunopathol, 2014, 36(4): 399-420.
[7] 戴艺萍, 阮一平, 洪富源. 非典型溶血性尿毒症治疗的研究进展 [J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(7): 1-4.
[8] 常洁, 董少卿, 郭志玲. 成人不典型溶血尿毒综合征临床分析及诊治体会 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(11): 123-125.
[9] McKee A, Salter B, Mithoowani S. Severe vitamin B12 deficiency causing pseudo-thrombotic microangiopathy[J]. J De L'association Med Can, 2023, 195(38): E1300-E1304.
[10] Hassouneh R, Shen S, Lee O, et al. Severe vitamin B12 deficiency mimicking microangiopathic hemolytic Anemia[J]. J Hematol, 2021, 10(4): 202-205.
[11] Karpman D, Loos S, Tati R, et al. Haemolytic uraemic syndrome[J]. J Intern Med, 2017, 281(2): 123-148.
[12] Keating G M. Eculizumab: A review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome[J]. Drugs, 2013, 73(18): 2053-2066.
[13] Tiwari N R, Phatak S, Sharma V R, et al. COVID-19 and thrombotic microangiopathies[J]. Thromb Res, 2021, 202: 191-198.
[14] Milan Manani S, Virzì G M, Giuliani A, et al. Hemolytic uremic syndrome and kidney transplantation: A case series and review of the literature[J]. Nephron, 2017, 136(3): 245-253.

收稿日期：2025-12-08
（本文编辑：吴迪汉）